Lane Medical Library

Aus der 2. Medizinischen Klinik, München.
Direktor: Professor Dr. A. Schittenhelm.

STANFORD UNIVERSITY
JUN
1
1939
LIBRARY

Klinische Beobachtungen und Therapie bei progressiver Muskeldystrophie

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Vorgelegt von

Klaus Kießling
aus Bad Oeynhausen.

1937

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

PILGER
DRUCK

Seitdem DUCHENNE zuerst in gewissen Fällen von Muskelschwund den primären Sitz der Krankheit in den Muskel selbst verlegte und nach ihm ERB diese Erkrankungen der Muskulatur in ihrer Wesensverschiedenheit von den spinalen Muskelkrankheiten klar trennte und beschrieb, sind mehrfach, besonders in den letzten Jahren, Untersuchungen angestellt worden, die Ursache oder wenigstens die Pathogenese dieser primären Muskelerkrankungen zu ergründen, um von da aus zu einer causalen Therapie kommen zu können.

Aus dem pathologisch-anatomischen Bild der progressiven Muskeldystrophie, das nach den später wiederholt bestätigten Angaben ERBs lediglich degenerative Vorgänge im Muskel zeigt, haben sich Schlüsse auf die Ursache der Störung ebenso wie auch bei den anderen primären Muskelerkrankungen bisher nicht ziehen lassen. Es wurde nur die mit der Tatsache der Erblichkeit dieser Krankheit begründete Annahme bestätigt, daß eine endogene Ursache dafür vorliegen muß.

Klinisch bedeutungsvolle Folgerungen haben sich aus diesen Erkenntnissen nicht ergeben. Man beschränkte sich nach wie vor bei der Dystrophia musculorum progressiva (D. m. p.) auf die auch bei den neurotischen Muskelerkrankungen übliche Reiztherapie, ohne allerdings einen objektiven Erfolg zu sehen. Ja, es wurde später sogar verschiedentlich die Ansicht geäußert, daß eine solche hier schädlich sei.

Grundlegend für die in der folgenden Zeit gebräuchliche Behandlung der D. m. p. wurden dann die Untersuchungen KENKURES und seiner Mitarbeiter, die die bereits von ERB vermutete Abhängigkeit vom trophischen, inbesondere sympathischen Nervensystem wahrscheinlich machten. Die Adrenalin-Pilocarpintherapie erfüllte jedoch auch nicht die Hoffnungen, die man anfangs auf sie gesetzt hatte.

In den letzten Jahren hat sich nun die Aufmerksamkeit besonders auf die pathologischen Stoffwechselvorgänge gerichtet, die bei den primären Myopathien festzustellen sind, und es ist versucht worden, auf diesem Wege die Frage nach der Entstehung zu klären, zumal nicht selten auch endokrine Störungen in Verbindung bezw. gleichzeitig mit ihnen beobachtet worden sind; darauf wird unten noch näher eingegangen. Zunächst ist es vor allem die bei der D. m. p. ausnahmslos auftretende Kreatinurie gewesen, die zu eingehenden Untersuchungen Anlaß gegeben und schließlich zur Glykokollbehandlung geführt hat.

Im Folgenden werden nun die Beobachtungen an 7 Fällen von progressiver Muskeldystrophie mitgeteilt, von denen 3 mit Glykokoll, 2 mit Sexualhormonen und Nebennierenrindenpräparaten behandelt wurden; im Anschluß daran noch ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica mit Cortinbehandlung. Es wird dann über die verschiedenen Theorien bei der D. m. p. gesprochen, wobei die Beobachtungen an unseren Fällen jeweils dazu in Beziehung gesetzt werden. Schließlich werden die auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse bestehenden therapeutischen Möglichkeiten einer Betrachtung unterzogen.

Fall 1. J. N., Seemann, 34 Jahre alt. Aufgenommen am 9. 8. 33.

Familienanamnese: o. B. 1917 wurde der Patient ins Feld eingezogen. 1919 Lues. 1925 bemerkte der Patient zuerst ein zunehmendes Schwächegefühl in den Armen. Ab 1929 wurden die Beine dann zunehmend schwächer. 1933 mußte der Kranke die Arbeit aufgeben. Auf eine Behandlung mit Gelatinekost, Bädern und Massage trat eine leichte Besserung ein, die aber nicht anhielt.

Befund: Großer, kräftiger Patient in gutem Ernährungszustand. Blutdruck RR 140/80. Der Patient geht unsicher. Er hebt dabei den Oberschenkel ziemlich hoch, um dann den Unterschenkel schleudernd nach vorn zu strecken. Die Muskulatur im Bereich des Schultergürtels ist fast völlig geschwunden. Die Mm. biceps und triceps sind ebenfalls geschwunden und fühlen sich beim Spannen teigig an. Die Muskeln des Unterarmes und der Hand sind kräftig. Die Muskulatur der unteren Extremitäten ist reduziert und leicht hypotonisch. Weiterer Befund normal. WaR ∅. Blutbild: Leucoc. 4 800, weiterhin: o. B. Blutchemie: Harnsäure 6,55 mg %, Kreatinin 2,40 mg %, Kochsalz 570,0 mg %, Rest-N. 32,0 mg %, Zucker 60 mg %, Bilirubin 0,98 mg %. Elektrokardiographischer Befund: Regelmäßiger Rhythmus; P-R 0, 16 Sek.; R-Zacke in A_1 und A_2 geknotet, in A_3 aufgesplittert; Q-R-S 0,1 Sek., verbreitert. Linkstyp. T_3 nicht zu differenzieren. Myocardschädigung.

Verlauf: Der Patient bekommt 3 Mal täglich 2 Recresaltabletten, dazu Massage und Stangebäder: Keine Änderung des Befindens. Dann bekommt er nur 2 Mal in der Woche Fleisch, an den übrigen Tagen Mehlkost und Glykokoll (20 g). Gewichtszunahme nach 4 Wochen 3 kg. Er kann bereits besser gehen. Die Bäder werden fortgelassen. Im Laufe des nächsten Monats macht das Treppensteigen auch Fortschritte. Der Patient, der an Stelle des Glykokolls 3 Wochen Tonophosphan intramuskulär bekommen hat, klagt darüber, daß er sich seitdem bedeutend schlechter fühle. Das Tonophosphan wird fortgelassen, und der Kranke bekommt wieder Glykokoll. Daraufhin fühlt er sich kräftiger. — 26. 4. Eine wesentliche Besserung ist — auch nach den Aussagen des Kranken — in der letzten Zeit nicht mehr eingetreten.

Fall 2. E. A., Dienstmädchen, 23 Jahre alt. Aufgenommen am 2. 11. 33.

Familienanamnese: o. B. 1930 wurde die Patientin auf der Weide von einem Stier angefallen und zu Boden geworfen. Etwa um die gleiche Zeit bemerkte sie bei größeren Anstrengungen Schmerzen im Rücken zwischen den Schulterblättern, vor allem beim Heben. Mit der Zeit wurde ihre Arbeitsfähigkeit dauernd geringer; zeitweilige Besserung wurde nicht beobachtet.

Befund: Etwas blasses Mädchen in mittlerem Ernährungs- und Kräftezustand. Diffuse Vergrößerung der Schilddrüse mittleren Grades. Blutdruck RR 110/80.

Die Muskulatur des Schultergürtels ist fast völlig geschwunden; starke Scapulae alatae bds. Mm. teres maior und minor wie die Obermuskulatur außer Deltoideus erscheinen gut erhalten. Alle Schulterbewegungen werden mit großer Mühe und umständlichen Hilfsbewegungen ausgeführt. Das seitliche Heben der Arme gelingt unter Schrägstellung des ganzen Schultergürtels soeben bis zur Horizontalen. Bei passiven Bewegungen macht sich das Fehlen des Mitgehens der Muskulatur bemerkbar. Die Kraft der Hände und Unterarme erscheint ungestört. Beim Gehen werden die Arme kaum mitbewegt, der Oberkörper hängt nach vorn; der Gang ist kraftlos und müde. Weiterer Befund: normal. WaR ∅. Blutbild: Leucoc. 5 100, weiterhin: o. B. Blutchemie: Harnsäure 5,35 mg %, Kreatinin 1,95 mg %, Kochsalz 550,0 mg %, Rest-N. 45,0 mg %, Zucker 116 mg %. Lumbalpunktion ergibt normale Liquorverhältnisse. Grundumsatz 104,3 % der Norm. Die Reizung der erkrankten Muskelgebiete mit faradischem Strom ergibt bei direkter Reizung und bei Reizung vom Plexus brachialis aus vollkommen normale Verhältnisse. Bei galvanischer Reizung des Nerven tritt entsprechend gute Kontraktion auf. Überall normaler Zuckungsablauf, keine wurmförmigen Zuckungen.

Verlauf: Am 7. 11. nach fleischfreier Kost erste Kreatininbestimmung im Urin: Gesamtkreatinin 327,10 mg, Kreatinin 199,05 mg, Kreatin 128,05 mg. 20. 11.: Die Kranke hat seit einer Woche täglich 2,0 ccm Tonophosphan bekommen. Sie berichtet über Reißen und Ziehen im Bereich der Schultermuskulatur, fühlt sich auch kräftiger. Die Menge des ausgeschiedenen Kreatins ist allmählich gesunken und hat vor 2 Tagen den Wert Null erreicht. Die Kreatininwerte haben sich nicht wesentlich verändert, schwanken zwischen 300—900 mg p. d. Während der nächsten 7 Tage wird ihr wegen Schwäche und Übelseins Sympatol gegeben. Subjektiv zeigt sich darauf kein Unterschied. Die Kreatinwerte schwanken zwischen 0—80 mg p. d. — 10. 12.: Seit 2 Wochen bekommt die Patientin 15 g Glykokoll täglich. Sie glaubt, ab und zu ein Reißen und Ziehen in der Schultermuskulatur zu verspüren; bei längerem Aufsein fühlt sie sich aber noch sehr matt und klagt über Kreuzschmerzen. Die Kreatinausscheidung stieg in dieser Zeit zunächst bis auf Werte von über 200 mg p. d., sank dann aber ab und hat heute den Wert Null erreicht. Das Gesamtkreatinin ist allmählich etwas gesunken, zeigt aber stark schwankende Werte zwischen 160—770 mg p. d. — 4. 5.: Die Patientin wird auf ihren Wunsch mit dem subjektiven Gefühl einer geringen Besserung entlassen. Die Menge des ausgeschiedenen Kreatins betrug in der ganzen letzten Zeit etwa 180 mg p. d. durchschnittlich, das Gesamtkreatinin 350 mg.

Fall 3. J. H., Landwirt, 37 Jahre alt. Aufgenommen am 7. 11. 33.

Familienanamnese: o. B. Der Patient ist angeblich stets gesund gewesen. 1915 wurde er zum Militär eingezogen. Im Oktober 1916 Verletzung durch Schrapnellsplitter oberhalb der rechten Brustwarze und am rechten Handgelenk; operativer Eingriff; die Splitter blieben zurück und verursachten bis Sommer 1933 keine nennenswerten Erscheinungen. Nach Kriegsschluß verrichtete der Kranke wieder schwerste landwirtschaftliche Arbeit ohne besondere Ermüdbarkeit. Im März 1933 bemerkte der Patient ein Gefühl des Ziehens in der rechten Brustseite, das er auf ein Wandern des Splitters zurückführt; im Anschluß stellten sich Muskelkrämpfe ein, die bei bestimmten Bewegungen wieder aufhörten. Dann wurde die Bauchmuskulatur von Krämpfen betroffen; bei Bewegungen wurden die Krämpfe leichter, bei Ruhe stärker. Die Dauer betrug etwa 1/2 Minute. Später traten diese Krämpfe auch in beiden Beinen auf. Mit Beginn dieses Zustandes ließ auch die Kraft nach, sodaß der Patient sich zu schweren körperlichen Arbeiten

eine Hilfsperson nehmen mußte. Er betont, daß die Krämpfe hauptsächlich bei schweren Arbeiten sich einstellten und dann durch leichte Bewegungen der betreffenden Körperteile wieder gebessert wurden. Seit Mitte Juli 33 konnte er wegen Muskelschwäche nicht mehr arbeiten.

Befund: Mittelgroßer Mann in etwas reduziertem Ernährungszustand. Muskulatur ist mäßig entwickelt. Die Zunge weicht beim Herausstrecken etwas nach links ab und zittert in mäßigem Grade. Thyreoidea in beiden Lappen mäßig diffus vergrößert. Blutdruck: RR 140/80. Pulsfrequenz: 80. 2 reaktionslose Narben im Bereich des M. pectoralis maior. Röntgenologisch: Der Splitter liegt völlig reizlos in die Muskulatur des M. pect. maior eingebettet ued kann keine so erheblichen Beschwerden verursachen, wie sie vom Patienten geschildert werden. Die Muskulatur des rechten Schultergürtels und Oberarms sowie des linken Beckengürtels und ganzen linken Beines ist deutlich atrophisch. Die grobe Kraft ist in diesen Muskelgruppen deutlich herabgesetzt; zuweilen Krämpfe in der befallenen Muskulatur nachweisbar. Tricepsreflex ist rechts schwächer auslösbar als links; PSR und ASR links schwächer als rechts; sonst keine Besonderheiten am Nervensystem. Weiterer Organbefund normal. WaR ∅. Blutbild: Leucoc. 6 150, weiterhin: o. B. Blutchemie: Harnsäure 3,6 mg %, Kreatinin 2,0 mg %, Kochsalz 535,0 mg %, Rest-N. 28,0 mg % Zucker 114 mg %, Bilirubin 1,46 mg %. Gesamtkreatinin in Mittel 1 500 mg, Kreatin 300—400 mg.

Verlauf: Ab 15. 11. erhält der Patient täglich 2 ccm Tonophosphan; daneben Massage: Zeitweilig völliges Sistieren der Kreatinurie, jedoch keine durchgreifende Änderung der Kreatinausscheidung (durchschnittlich 200—300 mg). Gesamtkreatin 1 200—1 300 mg. Zustand im übrigen unverändert. Ab 3. 12. dazu 20 g Glykokoll: Zunächst Steigerung der Kreatinausscheidung, dann langsames Sinken bis unter den Ausgangswert. Am 16. 12. wird der Patient auf Wunsch entlassen, ohne daß eine Änderung seines Zustandes eingetreten wäre.

Fall 4: L. G., Wachbeamtenfrau, 30 Jahre alt. Aufgenommen am 16. 1. 35.

Familienanamnese: o. B. 1927 Kropfoperation wegen Atembeschwerden. Menarche im 17. Lebensjahr; bis zur 2. Gravidität unregelmäßige Menses. 1929 1. Gravidität: Abortus im 4. Monat. 1932 2. Gravidität: Frühgeburt im 8. Monat; Kind lebt und ist gesund. Die Patientin war bereits im Februar 1933 in Behandlung der II. Medizinischen Klinik wegen Pyelitis und endokriner Insuffizienz. Bei einer Hormonuntersuchung wurde Prolan A im Urin gefunden. Hypertrichosis; unregelmäßige Menstruation; Grundumsatz 6,2 % unter der Norm. 6. 5. bis 20. 5. 33. Erneute Aufnahme wegen Verdachtes auf Nierenstein. „Das linke Schultergelenk schlaff, früher öfters Luxationen, jetzt Muskelatrophie. Der linke Arm kann bis zur Waagerechten gehoben werden. Schwund des M. rhomboideus." Sie steht seitdem in der Behandlung der Ambulanz der Klinik; Amphotropin, Elityran, Follikulin menformon. 1934 3. Gravidität, an deren Ende die Patientin starke Oedeme hatte, benommen war und wegen praeeklamptischen Zustandes in die Gynäkologische Klinik eingeliefert wurde. 6 Tage vor dem errechneten Termin fand die Spontangeburt eines toten Kindes statt, während der die Patientin 2 eklamptische Anfälle hatte. Die Patientin leidet auch an Migräne. Seit längerer Zeit hat sie über Darmspasmen zu klagen. Sie fühlt sich matt und klagt über starke Schmerzen im Schultergürtel bds. und im Kreuz.

Befund: Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Nase und Kinn in Proportion etwas hervorragend. Keine Struma. Blutdruck: RR 130/90. Pulszahl

80. Verbiegung der Halswirbelsäule nach hinten. Rechte Schultermuskulatur noch schwächer entwickelt als linke (Rechtshänderin). Heben der Arme nur bis zur Waagerechten möglich; passive Beweglichkeit erhalten. Sonst kein pathologischer Organbefund. Normaler Befund am Nervensystem. WaR ∅. Blutbild: Leucoc. 5 100, weiterhin: o. B. Blutchemie: Rest-N. 21 mg %, Harnsäure 6,9 mg %, Bilirubin i. S. dir. ∅ mg %, indir. 0,6 mg %.

Verlauf: Am 21. 1. Grundumsatz 12,4 mg % unter der Norm. Gewichtsabnahme seit 17. 1. 1,5 kg. Harnsäure 5,35 mg %. Behandlung wegen Nephritis. Nach 14 Tagen fühlt sich die Patientin noch sehr schwach. Heben der Arme über die Horizontale ist nur schwer möglich. Die laufenden Bestimmungen ergeben eine dauernde Kreatinausscheidung, die zwischen 200—600 mg p. d. schwankt; das Gesamtkreatinin beträgt 700—1 500 mg unter starken täglichen Schwankungen. Ab 31. 1. wird täglich 2 Mal 0,5 g Cortin gegeben. Die Kreatinkörperausscheidung zeigt daraufhin keinerlei Veränderung, weist auch weiter die großen täglichen Schwankungen wie bisher auf. Nach 4 Wochen vermag die Patientin die Arme wieder nach vorn und über die Horizontale zu heben. Rechte Schulter fällt nicht mehr nach vorn. Die Patientin fühlt sich auch subjektiv gut gebessert. Am 26. 2. Überweisung in die Gynäkologische Klinik wegen Verdachtes auf Tubargravidität.

Fall 5. H. M., Hausdiener, 53 Jahre alt. Aufgenommen am 7. 5. 35.

Familienanamnese: o. B. 1898, mit 16 Jahren, bemerkte der Patient eine zunehmende Schwäche der Beine beim Gehen, die sich besonders beim Steigen, Heben und Bücken auswirkte; seine Arbeitsfähigkeit blieb leidlich erhalten. 1908 trat eine Verschlimmerung ein, er brach wiederholt zusammen, Treppensteigen ging nur noch mit Hilfe der Arme. Die Ober- und Unterschenkel wurden allmählich dicker, das Gesäß magerte ab. Auch die Kraft der Schulter- und Rückenmuskulatur wurde geringer. Nur die Arme blieben kräftig, sodaß er sitzend Arbeit noch verrichten konnte. Gehen war nur noch mit Hilfe von Stöcken möglich. 1918 trat ein langsames Erschlaffen der Schulter- und Armmuskulatur ein. Etwa seit 1927 besteht ein stationärer Zustand; der Patient ist an das Bett bezw. den Rollstuhl gefesselt.

Befund: Patient in mittlerem Allgemeinzustand. Blutdruck RR 125/90. Kopfmuskulatur gut erhalten; Halsmuskulatur ziemlich gut, rohe Kraft, jedoch herabgesetzt. Schultergürtel: Schwere Atrophie der Muskulatur, Scapulae alatae. Mm. deltoidei leidlich erhalten. Erheben der Arme bis zur Horizontalen nur mit Unterstützung möglich. Pseudohypertrophie der Armmuskulatur, kraftlose Bewegungen. Hinreichende Bewegungen der Bauchmuskulatur. Pseudohypertrophie des Erector trunci (schleudernde Bewegungen). Beckengürtel: Starke Atrophie der Muskulatur unter dem Befund scheinbarer Hypertrophie. Ausfall fast sämtlicher Bewegungen. Desgleichen an den hypertrophischen unteren Gliedmaßen. Allgemeine Hypotonie der Muskulatur. Geringe Kontraktur des rechten Unterschenkels. Von den Reflexen ist nur der Bauchdeckenreflex auslösbar. Blutbild: Leucoc. 6 700, weiterhin: o. B. Blutchemie: Harnsäure 3,55 mg %, Kreatinin 0,80 mg %, Bilirubin ∅; 0,20 mg %.

Verlauf: s. Kurve S. 16. Der Patient wird dauernd mit Massage behandelt. 5. 7.: Das Befinden des Kranken war in der ganzen Zeit gut, auch psychisch hat er sich in keiner Weise verändert. Die Muskeldystrophie wurde durch die Hormone nicht beeinflußt. Am 29. 7. wurde der Patient entlassen. In seinem Befinden ist keine Änderung eingetreten.

Fall 6. J. V., Bürstenmacher, 21 Jahre alt. Aufgenommen am 11. 1. 36.

Familienanamnese: o. B. Mit 18 Jahren bemerkte der Patient, daß seine beiden Oberarme dünner und schwächer wurden. Das Heben von Lasten wurde beschwerlicher. Der Arzt glaubte zunächst eine Unterernährung festzustellen. Der Patient bekam kräftigende Nahrung, Turnübungen und elektrische Behandlung verordnet, ohne besonderen Erfolg.

Befund: Patient in gutem Allgemeinzustand. Blutdruck RR 110/75. Der Thorax zeigt starke Deformierung. Die Supraclavikulargruben und der sternale Teil des Brustkorbs sind eingesunken; die Trapeziuswölbung ist infolge Fehlens des Muskels vollkommen verschwunden. Scapulae alatae. Der ganze Schultergürtel zeigt abnorme Bewegbarkeit. Die Oberarme sind von abnormer Dünne und Schlaffheit der Muskulatur, die Unterarme dagegen kräftig. Es ist keine Pseudohypertrophie vorhanden. Die unteren Gliedmaßen sind normal. Sonstiger Befund: ohne Besonderheiten. Blutbild: Leucoc. 7 850, weiterhin: o. B.

Verlauf: Am 13. 1. ergibt eine Grundumsatzbestimmung eine Erhöhung von 15,2 %, am 16. 1. desgl. Verminderung um 12,1 %. Am 21. 1. Entlassung in unverändertem Zustand.

Fall 7. P. E., Schlosser, 36 Jahre alt. Aufgenommen am 4. 6. 36 zwecks Gutachten. Familienanamnese: o. B. 1917 kam der Patient ins Feld, wo er bis Kriegsschluß verblieb, ohne krank oder verwundet zu werden. 1920 erlitt er bei der Arbeit eine Vergiftung mit Quecksilber- und Salpetersäuredämpfen; seitdem bestehen angeblich dauernd Störungen im Bereich des Verdauungstraktus. Seit einigen Jahren bemerkt der Patient eine zunehmende Schwäche, kann keine schwere Arbeit mehr leisten. Behandelt wurde er mit Elektrizität und Massage. Außerdem steht er seit 13 Jahren in dauernder ärztlicher Behandlung wegen seiner gastrointestinalen Beschwerden. Der Patient führt alle seine Beschwerden auf die berufliche Vergiftung zurück.

Befund: Mittelgroßer Patient in ziemlich schlechtem Ernährungszustand. Marmorierte Haut. Fettpolster äußerst mäßig entwickelt; Fettschwund im Gesicht und an den Fingern. Patient sieht früh gealtert aus. Eigenartige, kolbige Fingerform bds., ähnlich Trommelschlegelfingern. Fettschwund auch an Schultern und Oberarmen. Die Unterarme sind dicker als die Oberarme. Die Mm. pectoralis sind bds. etwas dürftig, serrati und rhomboidei fehlen. Muskulatur der Arme erhalten. Heben der Arme über die Waagerechte ist nicht möglich. Tiefe Delle zwischen den Schulterblättern. Bauchmuskulatur gut, Rückenmuskulatur schwach entwickelt. Die Glutäen und Oberschenkel sind deutlich atrophisch. Iliopsoas und Adduktoren fehlen fast ganz, Kniebeuger und Abduktoren sind wenig besser. Die Kniestrecker sind gut erhalten, Unterschenkel und Füße normal. Beim Gehen sind Schultern und Schwerpunkt nach hinten verlegt, die Hüfte vorgebogen. Aufrichten aus dem Bücken geht schlecht, meist nur mit Kniestützen. Aufrichten aus dem Sitzen und Steigen auf einen Stuhl ist sehr mühsam und kann nur mit Klettern ausgeführt werden. Sonst ergibt sich, abgesehen von einer Anacidität, ungenügender Entleerung der Gallenblase und Besiedelung des Duodenums und der abführenden Gallenwege mit einer pathologischen Bakterienflora, weiter kein krankhafter Befund. Keine Besonderheiten am Nervensystem. WaR ∅. Blutdruck 125/80. Blutbild: Leucoc. 6 000, weiterhin: o. B. Blutchemie: Harnsäure 3,70 mg %, Kochsalz 620 mg %, Rest-N. 38 mg %, Zucker 73—77 mg %, Bilirubin: indir. ∅, dir. 0,33 mg %.

Adrenalinversuch: (Injektion von 1 mg Adrenalin)

Blutzucker	nach	10 Min.	112—128 mg %
„	„	20 „	126—131 mg %
„	„	30 „	133—135 mg %
Blutdruck	nach	3 Min.	120/80
„	„	6 „	105/60
„	„	9 „	110/75
„	„	12 „	100/70
„	„	15 „	100/65

Galaktose-Belastung:

Harnzucker	nach	der	1. Stunde:		0,2 g
„	„	„	2. „	:	0,95 g
„	„	„	3. „	:	1,02 g
„	„	„	4. „	:	0,8 g
Insgesamt ausgeschieden				:	2,97 g

Elektrokardiogramm: Rhythmus regelmäßig. P - Q = unter 0,2, Hauptschwankung etwa 0,06 Sek. R_1 nur sehr schwach ausgeprägt. Im Normal-EKG kein Anhalt für Herzmuskelschädigung. Im Belastungs-EKG lediglich eine deutliche Ausprägung der Vorhofzacke in A_1 und A_2.

Herzfunktionsprüfung:	Blutdruck	Puls	Atmung
Im Sitzen in Ruhe:	125/80	72	28
1 Min. nach Treppensteigen:	170/90	120	36
2 Min. später:	155/85	96	30
3 Min. später:	150/85	96	30
4 Min. später:	145/80	96	28
5 Min. später:	130/80	78	28

Nach 7 Minuten sind alle Werte zur Norm zurückgekehrt. Eine Behandlung hat nicht stattgefunden. Entlassung am 17. 6. 36.

Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica.

L. W., Dienstknecht, 24 Jahre alt. Aufgenommen am 11. 2. 35. 1929 bemerkte er zum ersten Male Augenschmerzen bei hellem Sonnenlicht; das Lesen fällt ihm seitdem schwer. Er konnte schwerste landwirtschaftliche Arbeit verrichten. Im Dezember 1931 brach er zusammen, als er einen Doppelzentnersack die Stiege hochtragen wollte, was ihm bis dahin nie Schwierigkeiten gemacht hatte. Dabei fiel er auf den Rücken, hatte aber weiter keine Schmerzen. Seitdem bemerkte er eine im Laufe des Tages zunehmende, abnorm starke Müdigkeit bei Anstrengungen und vermehrtes Schlafbedürfnis; alle freie Zeit wurde mit Ausruhen verbracht. Dann auch Verschlechterung des Sprechens und Schwierigkeiten beim Essen. Diese Beschwerden deutete der Patient als Unfallfolge. Bald war ihm das Arbeiten nicht mehr möglich. 1932 war der Patient bereits in der II. Medizinischen Klinik. Es wurde u. a. festgestellt: 13. 6. 32. Elektrokardiogramm: Keine Rhythmusstörungen. Verlängerte Überleitungszeit auf 0,22 Sek.; R_1 sehr hoch, R_2 niedrig und geknotet. Anfangsschwankung in der 3. Ableitung nach unten und geknotet. Linkstyp. Die Befunde erwecken einen Verdacht auf Myocardschädigung. 27. 7.: EKG im wesentlichen wie am 13. 6., P_1 doppelt konfiguriert. P_3 biphasisch, zum Teil negativ. 11. 8.: EKG wie vorher. Nach dem Arbeitsversuch zeigen sich keine besonderen Veränderungen des elektrokardiographischen Bildes, nur die P-Zacken scheinen etwas größer geworden zu

sein. Tonus der Muskulatur normal, keine Atrophie und Hypertrophie; elektrisch myasthenische Reaktion. Konvergenzschwäche der Augen. Nervensystem: PSR und ASR bds. lebhaft, sonst ohne Besonderheiten. WaR ∅. Blutbild, -chemie, -senkung und -zuckerbelastung ergeben keine pathologischen Werte. Grundumsatz 2,6% über der Norm. Eine Behandlung mit Sympatol blieb ohne Erfolg. — Jetzt gibt der Patient an, morgens beim Erwachen frisch zu sein, dann aber bald völlig zu ermüden; er könne die Augen kaum offen halten, Lesen sei nur kurze Zeit möglich. Nach etwas Ruhe sei es für kurze Zeit wieder besser. Beim Essen ermüde die Muskulatur sehr schnell, und er habe immer Angst vor Verschlucken; zwei Erstickungsanfälle habe er schon gehabt. Auch sprechen könne er nicht lange.

Befund: Ein sehr magerer Patient mit schlaffer Haut, der nach eigenen Angaben im Laufe der Erkrankung 40 Pfund abgenommen hat. Knochenbau kräftig. Muskulatur schlaff, geringer Tonus. Infolge Ptosis entsteht ein müder, durch die Beschränkung der Mimik auch etwas starrer Gesichtsausdruck. Lachen und Pfeifen ist nur schlecht möglich. Die Zunge kann nur wenig, aber gerade herausgestreckt werden. Rachen leicht gerötet. Die Sprache ist näselnd; Gaumensegellähmung nicht vorhanden. Blutdruck 110/40. PSR nur schwer auslösbar; Bauchdeckenreflexe fehlen; sonst am Nervensystem keine Besonderheiten. Nach Ruhe ist die Kraft der Muskulatur gut, doch zeigt sich schon nach kurzer Zeit eine auffallende Ermüdung. Im gleichen Sinne ergibt sich die Jolly'sche myasthenische Reaktion bei faradischer Reizung. Die galvanische Reizung des Nerven läßt keine EaR des zugehörigen Muskels erkennen. Bei der Aufforderung, sich aus liegender Stellung aufzusetzen, muß der Kranke am eigenen Körper emporklettern.

Verlauf: Dem Patienten ging es zunächst während der Zeit der Beobachtung, abgesehen von den Beschwerden der Myasthenie, gut. Nach einem grippösen Infekt kam es unvermutet rasch zu einem Erlahmen der Atemmuskulatur. Durch intravenöse Injektion von großen Mengen Nebennierenrindenpräparaten, beim ersten Anfall 10 ccm Pancortex, wurde der Zustand des Patienten schlagartig gebessert. Die Atmung wurde wieder normal, der Patient konnte auch wieder sprechen und fühlte sich ganz wohl. Als etwa 10 Stunden später ein weiterer Anfall einsetzte, konnte auch diesmal eine Besserung erzielt werden mit 10 ccm Cortin. Leider war aber die Wirkung nur vorübergehend. Alle anderen Mittel: Lobelin, Strychnin, Calcium Sandoz, Nitroglycerin, Cardiazol und Sympatol versagten; der Patient quälte sich schließlich noch einige Zeit mit reiner Zwerchfellatmung durch, ist dann aber nach Aufhören der Zwerchfellatmung zugrunde gegangen.

Zu der Beurteilung dieser Fälle ist zu bemerken, daß deren Vollständigkeit in manchen Punkten zu wünschen übrig läßt. Die Blutzuckerwerte sind nicht in allen Fällen bestimmt worden; bei einigen sind auch keine Kreatinbestimmungen gemacht worden. Bei dem Patienten J. H. (Fall 3) wurde das Krankheitsbild durch die eigenartigen Krämpfe etwas verzerrt. Auch bei der Patientin L. G. (Fall 4) war es durch die nephrogenen Beschwerden und endokrinen Störungen stark überlagert. Bei dem Patienten H. M. (Fall 5), bei dem das Leiden bereits seit 37 Jahren besteht, kann man nun auch keine Besserung mehr erwarten, nachdem fast die gesamte Muskulatur völlig geschwunden ist. Die Behandlung bezw. die Beobachtung ihrer Wirkung erstreckte sich zudem nicht in allen Fällen über eine so lange Zeit hin, daß die Ergebnisse einen ausreichend breiten Übersichtswert besitzen würden.

Es fragt sich nun, wie sich unsere Beobachtungen zu den Theorien und Ergebnissen anderer Untersucher verhalten, und welche Möglichkeit einer Therapie die aussichtsreichste zu sein scheint.

Die übliche Behandlung der D. m. p. mit Glykokoll gründet sich auf die Ansicht von THOMAS und seinen Mitarbeitern, daß das Wesen dieser Erkrankung in einer Störung des Kreatinstoffwechsels zu suchen sei. THOMAS stellte bekanntlich Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins an. Dazu nahm er Kranke, deren Leiden mit einer Kreatinurie einherging, so auch Muskeldystrophiker. Bei diesen konnte er feststellen, daß sie, die zugeführtes Kreatin zu 100% ausscheiden, auf eine Zufuhr von Glykokoll hin eine erhebliche Ausscheidung von Extrakreatin im Urin aufwiesen. Daraus schloß er, daß der Körper Kreatin aus Glykokoll zu bilden imstande sein muß. Beim Gesunden erfolgte keine Kreatinurie auf Glykokollgeben, wohl aus dem Grunde, weil er das möglicherweise ebenfalls gebildete Extrakreatin offenbar verwerten kann und zurückbehält, wobei dessen Menge dann nicht meßbar ist. Auch BRAND und HARRIS konnten bei Zufuhr von verschiedenen Aminosäuren bei der D. m. p. zeigen, daß das Glykokoll hierbei der wirksame Faktor für die Kreatinurie ist. Als THOMAS nun das Glykokoll über eine längere Zeit hin verabreichte, ergab sich bald ein langsames Sinken der Kreatinurie zugunsten des Kreatinins bis teilweise noch unter die Ausgangswerte. Gleichzeitig wurde klinisch eine Besserung des Krankheitszustandes bemerkt. Aus dieser Feststellung schloß THOMAS einmal, daß das Glykokoll zu Kreatin umgebildet werden kann, zweitens, daß die Ursache der D.m.p. in der verlorengegangenen Fähigkeit des Muskels, Kreatin im Muskel festzuhalten, zu suchen sei, daß diese Fähigkeit aber durch das Glykokoll in gewissem Umfang wiederhergestellt werden könne, indem sich der Kreatin-Kreatininstoffwechsel unter dessen Einwirkung wieder dem Normalen anpasse.

Im Anschluß an diese Entdeckung von THOMAS wurde die Glykokollbehandlung bei der D.m.p. nun in breiterem Maße durchgeführt und gab dabei Anlaß zu weiteren Untersuchungen.

KOSTAKOW und SLAUCK glaubten feststellen zu können, die Wirkung des Glykokolls gehe auf dem Wege vor sich, daß der Phosphagenbestand der Muskulatur im positiven Sinne beeinflußt werde; dies sei daher eine Therapie, die einer causalen nahekomme. Daß der Spaltung des Phosphagens in Kreatin und anorganische Phosphorsäure eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel des Muskels zukommt, ist seit den Arbeiten von EGGLETON, FISKE und SUBBAROW, MEYERHOF und LOHMANN bekannt. LUNDSGAARD stellte sogar die Theorie auf, die auch weitgehend wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß in dieser Spaltung die direkte Energiequelle für die Kontraktion auch des gesunden Muskels gelegen sei, während die anderen Verbrennungsvorgänge nur zum Wiederaufbau des Phosphagens dienen sollen. KOSTAKOW und SLAUCK

wiesen dann auch auf die Kombination des Glykokolls mit Phosphor hin, mit der sie noch bessere therapeutische Erfolge erzielen zu können meinten.

Die Anschauung von THOMAS können wir insoweit bestätigen, als auch bei uns in allen untersuchten Fällen eine Kreatinurie festzustellen war. Ebenso machte sich in den mit Glykokoll behandelten Fällen eine Beeinflussung derselben bemerkbar. Es zeigte sich zunächst die zu erwartende Steigung der Kreatinkurve auf die Glykokollzufuhr. Dann wies sie schon bald ein Sinken auf, um mit einigem Schwanken bis zeitweise auf den Nullwert nach etwa 10 Tagen einen Stand zu erreichen, der unter dem ursprünglichen Wert lag. Mit KOSTAKOW und SLAUCK wäre diese Schnelligkeit der Anpassung an das Normale auf die verhältnismäßig geringe Progredienz des Leidens bei diesem Patienten zurückzuführen, zumal bei ihnen weiter keine Besonderheiten in den Stoffwechselverhältnissen festzustellen waren. Was den klinischen Erfolg der Therapie anbetrifft, so zeigte sich in zwei Fällen in gleicher Weise wie bei den angegebenen Autoren eine deutliche, wenn auch nur geringe Besserung des Zustandes. Von einer auch nur annähernden Wiederherstellung der Gesundheit kann dabei natürlich nicht die Rede sein. Im dritten Fall war kein Erfolg zu bemerken. Auf Grund des beobachteten Einflusses des Glykokolls auf die Kreatinurie und des Verhaltens der klinischen Symptome bestätigt sich uns wiederum die Annahme, daß die D.m.p. eine Erkrankung ist, die mit einer Störung des Stoffwechsels im Sinne einer Kreatinurie einherzugehen pflegt, wobei diese Kreatinurie wie auch der klinische Zustand durch Glykokoll zu beeinflussen ist. Dafür aber, daß das Wesen der Erkrankung lediglich in der verlorengegangenen Fähigkeit des Muskels, Kreatin zu verwerten, bestehe, scheinen die bisher anderweitig beschriebenen Erfahrungen mit Glykokolltherapie wie auch unsere Fälle nicht zu sprechen. Im Gegenteil scheint uns daraus hervorzugehen, daß die Störung des Kreatinstoffwechsels nur ein Symptom ist. Dieses ist als wichtigstes Stoffwechselsymptom zwar stets vorhanden, seine Behandlung bleibt aber deshalb doch nur symptomatisch und kann das gesamte Krankheitsbild nicht grundlegend ändern. Eine nahezu ätiologische Therapie, wie es THOMAS, KOSTAKOW und SLAUCK vermuteten, dürfte die Glykokollbehandlung nicht sein; dagegen sprechen die geringen klinischen Erfolge zu sehr. Auch die Beobachtungen von LINNEWEH, der keinen Glykokollmangel bei D.m.p. und auch keine Veränderung der Kreatinurie bei künstlicher Glykokollverarmung feststellen konnte, sprechen dagegen.

Kreatinurie als Symptom kommt nicht nur bei Muskelerkrankungen vor, sondern auch bei manchen Stoffwechselkrankheiten, Störungen im endokrinen System sowie anderen krankhaften Vorgängen verschiedener Art. Warum sie dabei auftritt, ist bisher noch nicht geklärt. Es sind verschiedentlich Hypothesen darüber auf-

gestellt, wobei man von der Art der krankhaften Stoffwechselvorgänge, mit denen sie jeweils verbunden war, ausging.

Hinsichtlich der Muskeldystrophie ist es von Bedeutung, daß BRENTANO und eine Reihe anderer Forscher durch zahlreiche Experimente und Überlegungen den Versuch gemacht haben, die Kreatinurie mit dem Kohlehydratstoffwechsel in ein eindeutiges Verhältnis zu bringen. Nachdem bereits von anderer Seite verschiedentlich Beziehungen zwischen diesen beiden festgestellt worden waren, konnte BRENTANO bei Versuchen mit künstlich hervorgerufener Kreatinurie an Kaninchen stets einen gleichzeitigen Schwund von Muskelglykogen beobachten und kam so zu dem Schluß, daß die Kreatinurie als Zeichen eines Glykogenschwundes der Skelettmuskulatur anzusehen sei. Gleichzeitig soll aber eine vermehrte Kreatinbildung vor sich gehen; denn eine Kreatinverarmung konnte BRENTANO nicht feststellen, eher eine Vermehrung. Auch bei krankhafter Kreatinausscheidung konnte er eine Glykogenarmut dadurch wahrscheinlich machen, daß er nach Einspritzung von Adrenalin ein Fehlen des normalerweise vorhandenen Anstiegs des Milchsäurespiegels im Blut beobachtete. QUEROL und REUTER konnten dies später bestätigen. JAHN nahm auf Grund eingehender Untersuchungen an, daß umgekehrt zu der Ansicht BRENTANOS das Muskelglykogen in Abhängigkeit vom Kreatin stehe. Er beobachtete bei seinen Versuchen u. a. auch ein Sinken des gesteigerten Blutzuckerspiegels nach der Injektion von Kreatin. Bei Gesunden konnte eine Änderung des Blutzuckerspiegels nicht bemerkt werden (JAHN, REUTER), weil beim Absinken des Blutzuckers Zucker in der Leber gebildet wird. Dafür konnte eine solche Zuckerbildung nach Kreatininjektion durch den Nachweis von Ketonkörpern im Blut festgestellt werden (BRENTANO, JAHN). JAHN schließt daraus, daß das Kreatin eine glykogenbildende Wirkung habe ähnlich wie das Insulin, nur mit der Beschränkung, daß das Kreatin lediglich auf die Glykogenbildung in der Muskulatur Einfluß habe, nicht aber in der Leber; daß dieser Aufbau von Glykogen in der Muskulatur vielmehr in so hohem Maße vor sich gehe, daß das Leberglykogen mobilisiert werden müsse, um den Blutzuckerspiegel auf normaler Höhe zu halten. Die Anwesenheit von Kreatin soll demnach Vorbedingung sein für den Glykogengehalt der Muskulatur und seine Entstehung bei der Kontraktion Anlaß zum dauernden Wiederaufbau desselben. BRENTANO hat aber gezeigt, daß der Gehalt der Muskulatur an Kreatin und Glykogen nicht immer parallel zu gehen braucht, und daß auch bei primären Störungen im Kohlehydratstoffwechsel der Kreatinumsatz in Mitleidenschaft gezogen sein kann. Viele haben einen direkten Zusammenhang zwischen Kohlehydrat- und Kreatinkörperstoffwechsel überhaupt in Abrede gestellt. Jedenfalls scheint das Verhältnis, in dem die beiden zueinander stehen, nicht durch eine einfache Kausalität erklärt werden

zu können, sondern in einer noch ungeklärten Wechselbeziehung innerhalb des Gesamtstoffwechsels zu bestehen.

In Anbetracht der Bedeutung der Kreatinurie für die Muskeldystrophie ist es verständlich, daß man auch hier in einer Anzahl von Fällen den Kohlehydratstoffwechsel untersucht hat. SCHARGORODSKY bestimmte den Blutmilchsäurespiegel in seiner Abhängigkeit von Adrenalin und fand dabei normale sowie pathologische Werte. Er hielt dabei einen Wirkungsmechanismus des Adrenalins über das sympathische Nervensystem in einer regulierenden Änderung der fermentativen Vorgänge für möglich. Vielleicht sind seine Ergebnisse aber nach JAHN auch mit Glykogenarmut infolge der Kreatinurie zu deuten. Bei Ruhe fand er ebenso wie MOSBERG erhöhte Blutmilchsäurewerte, während diese bei körperlicher Arbeit in einigen Fällen absanken. Er kommt daher zu dem Schluß, daß beim dystrophischen Muskel in erhöhtem Maße Milchsäure verbrannt werden müsse, nachdem die geringen Vorgänge an Glykogen verbraucht sind. Diese Vorgänge würden auf eine Verringerung des Ausnutzungskoeffizienten der Kohlehydrate im Muskel hindeuten. Die Angaben über den Blutzuckerspiegel lauten auf Werte, die meist an der unteren Grenze des Normalen liegen oder auch in einzelnen Fällen hypoglykämisch sind. Die Blutzuckerbelastungskurven waren in manchen Fällen normal, häufig ergaben sich jedoch pathologische Werte. LEITER fand bei einer Reihe von Kranken ein ausgesprochen langsames Ansteigen der Blutzuckerkurve, die erst nach zwei Stunden ihren Höhepunkt erreichte; MOSBERG, SCHEIMANN und SCHARGORODSKY dagegen einen steilen, diabetesähnlichen Anstieg mit einer verzögerten Senkung, die den Ausgangswert in einigen Fällen nicht unterschritt, in anderen auch eine verlängerte hypoglykämische Phase zeigte. Wir sahen neben durchschnittlichen Zuckerwerten einen von 60 mg % und in den vier Fällen, in denen Belastungen durchgeführt wurden, ein etwas verlangsames Absinken des Blutzuckerspiegels (vgl. Tabelle).

Blutzuckerwerte:	Fall 4, L. G. 29. 1. 35	Fall 5, H. M. 20. 7. 35	Fall 6, J. V. 15. 1. 36	Fall von Myast. grav. L. W. 16. 6. 32	Fall von Myast. grav. L. W. 17. 8. 32
vor Dextrose-zufuhr 40 g	77	118	90	95	100
nach ½ Stunde	124	191	160	129	167
nach 1 Stunde	120	155	119	168	155
nach 2 Stunden	56	95	100	120	131
nach 3 Stunden		75		101	78
nach 4 Stunden	68			98	88

Die beobachteten pathologischen Blutzuckerkurven sind sicherlich nicht infolge einer mangelhaften Funktion des Inselapparates entstanden, sondern wohl mit einer unzureichenden Glykogenbildung in der Muskulatur zu erklären, die nach JAHN auf eine Verarmung des dystrophischen Muskels an Kreatin zurückzuführen wäre. Daß

die Glykogenbildung bei der Dystrophie verlangsamt ist, zeigen die hohen Blutzuckerwerte bei körperlicher Arbeit, wie sie besonders SCHEIMANN beschrieben hat.

Bei einem Adrenalinversuch im Fall 7 sahen wir normale Blutzuckereraktion. Zwei Galaktoseproben verliefen ebenfalls normal.

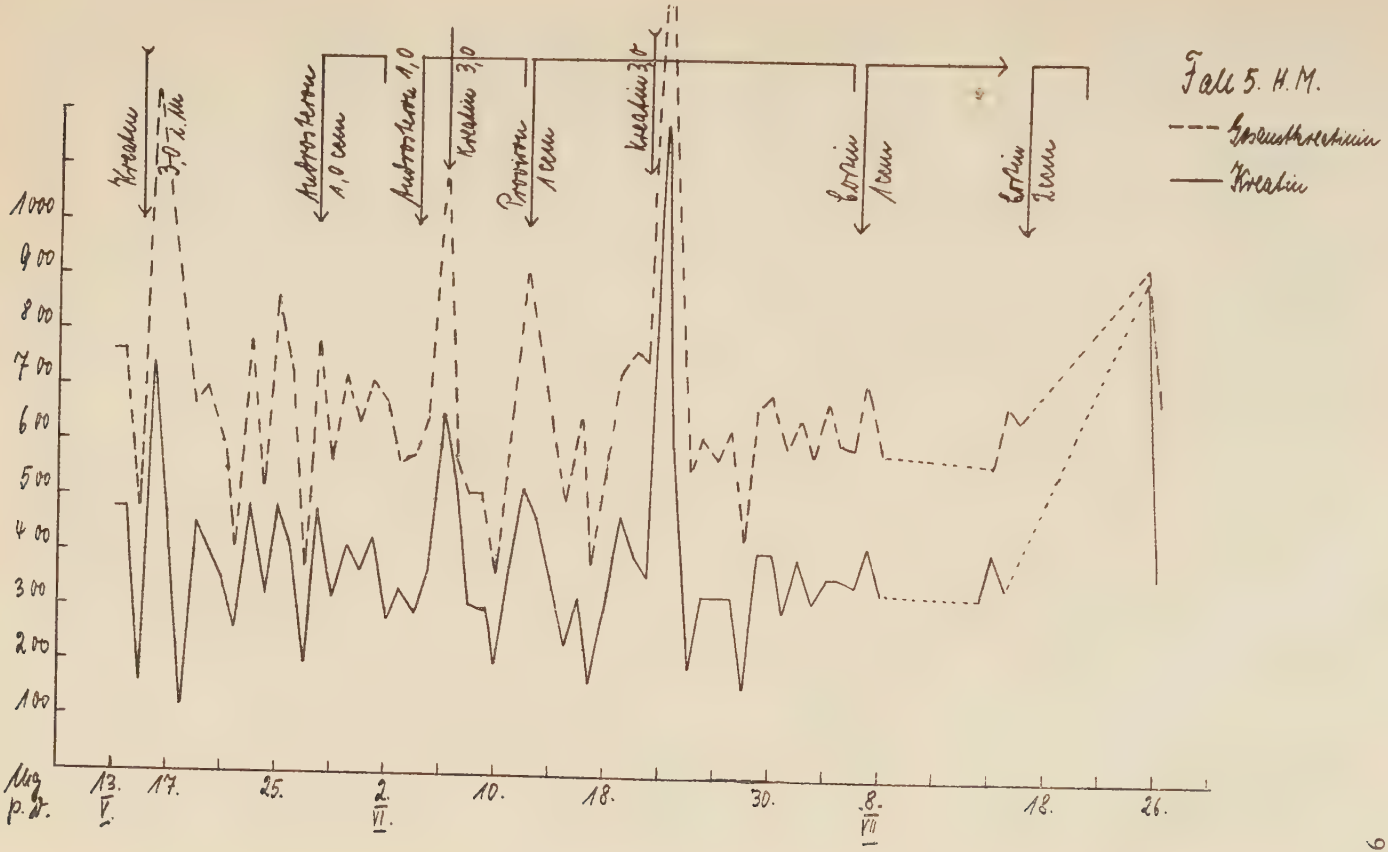
Auf die Therapie der Muskeldystrophie haben diese Untersuchungen keinen Einfluß gehabt.

Da eine Kreatinurie nun auch bei endokrinen Störungen häufig aufzutreten pflegt, ist man der Frage nachgegangen, inwiefern sie durch eine Insuffizienz auf diesem Gebiet bedingt sein kann, und welche Bedeutung ihr im endokrinen System zukommt.

Zunächst ist da das Verhältnis zwischen dem Kreatinstoffwechsel und den Sexualhormonen von Interesse. Dann fragt es sich, inwiefern man die Muskeldystrophie dazu in Beziehung setzen kann.

Während vom Erwachsenen unter normalen Umständen kein Kreatin ausgeschieden wird, gibt es bei Kindern bekanntlich eine physiologische Kreatinurie, die zur Zeit der prämaturen Genitalentwicklung verschwindet (BEUMER, MADER und Mitarbeiter). Auch scheiden Kinder zugeführtes Kreatin wieder aus, können es also nicht verwerten (BEUMER), ähnlich wie es bei der Muskeldystrophie pathologisch auch der Fall ist. BUEHLER, LASCH und REMEN beobachteten, daß auch bei alten Männern mit offenbar erloschener Geschlechtsfunktion eine Kreatin-Intoleranz besteht. Kastraten verhielten sich nach einigen Mitteilungen bei Kreatinzufuhr in gleicher Weise wie Kinder, während bei einem Fall von echter Pubertas praecox Kreatin verwertet werden konnte (FASOLD). REMEN konnte auch einen Einfluß der Ovarialtätigkeit auf die Kreatinurie feststellen. Danach dürfte ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Funktion der innersekretorischen Geschlechtsdrüsen und dem Kreatinstoffwechsel sichergestellt sein.

SCHITTENHELM und BUEHLER unternahmen es dann, bei Erwachsenen den Beweis für die Beeinflussung des Kreatinstoffwechsels durch Sexualhormone zu erbringen. Sie kamen auf Grund ihrer Untersuchungen, die an einer Anzahl Männer mit Keimdrüseninsuffizienz durchgeführt wurden, zu dem Ergebnis, daß einmal bei herabgesetzter Funktion oder Fehlen der Keimdrüsen stets eine Kreatinurie vorhanden ist, die sie sogar für charakteristisch bei diesem Zustand halten, zweitens, daß sich diese durch Zuführung von Geschlechtshormonen aufheben bezw. weitgehend vermindern läßt. Daher halten sie es für gesichert, daß die Keimdrüse bei normaler Funktion im menschlichen Körper eine spontane Kreatinausscheidung verhindert, soweit eine solche nicht durch besondere Störungen von anderer Seite her bedingt ist. Bei Frauen kamen sie zu ähnlichen, allerdings nicht ganz eindeutigen Ergebnissen. Durch


Fall 5. H.M.
Gesamtkreatinin
Kreatin
Kreatin 3,0 i.m.
Androsteron 1,0 ccm
Androsteron 1,0
Kreatin 3,0
Provirion 1 ccm
Kreatin 3,0
Eotin 1 ccm
Eotin 2 ccm
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
Mg p.d.
13. V.
17.
25.
2. VI.
10.
18.
30.
8. VII
18.
26.

große Dosen von weiblichem Hormon kann Kreatinurie entstehen (BUADZE, BUEHLER). Bei Versuchen, vorwiegend an männlichen Tieren, konnte durch Keimdrüsenextirpation eine vorübergehende künstliche Kreatinurie hervorgerufen werden (BUEHLER, QUEROL und REUTER). Der Wirkungsmechanismus konnte aber noch nicht geklärt werden. Auf Grund weiterer Beobachtungen schreiben die Forscher dem Hypophysenvorderlappen möglicherweise eine übergeordnete Stellung bei diesen Vorgängen zu.

Bei Fällen von D.m.p., die mit Keimdrüseninsuffizienz einhergingen, gelang es SCHITTENHELM und BUEHLER nur zum Teil, die Kreatinausscheidung durch Sexualhormone zum Verschwinden zu bringen. Die restliche Kreatinurie, die sich dadurch nicht beheben ließ, führen sie auf eine durch die Muskeldystrophie hervorgerufene, neben der infolge hormonaler Insuffizienz bestehenden Störung des Kreatinstoffwechsels zurück. Danach würden also diese beiden Krankheitsbilder nicht in einer faßbaren Abhängigkeit voneinander stehen, was die Kreatinurie anbetrifft. In einem unserer Fälle wurde nun der Versuch gemacht, bei der Muskeldystrophie eine Beeinflussung der Kreatinurie durch Sexualhormone festzustellen. Auf 1 ccm Androsteron täglich wurde weder eine Änderung der Kreatinausscheidung noch der Kreatintoleranz bemerkt; auch die Zufuhr von Proviron 1 ccm täglich konnte keine Veränderung der Kreatinkurve bewirken (s. Kurve S. 16). Ebenso blieb das klinische Bild unverändert.

Diese Ergebnisse decken sich also mit dem, was nach den Angaben von SCHITTENHELM und BUEHLER zu erwarten war. Es sind in der Literatur auch nur verhältnismäßig wenig Fälle bekannt, in denen die Muskeldystrophie mit Störungen der innersekretorischen Keimdrüsentätigkeit verbunden gewesen ist, sodaß man dieser also wohl keine ätiologische Rolle dabei zuschreiben kann. Bei uns war eine solche Störung allerdings in einem von den 7 Krankheitsfällen vorhanden. Auch der relativ häufige Krankheitsbeginn zur Zeit der Pubertät könnte vielleicht doch auf eine gewisse Beziehung zur Keimdrüsentätigkeit hindeuten.

Daß die Hypophyse möglicherweise auf den Kreatinstoffwechsel einwirken kann, wurde schon bemerkt. Daß sie aber für die Muskeldystrophie eine besondere Bedeutung haben sollte, ist wohl kaum anzunehmen, denn die Zahl der gleichzeitigen Hypophysenstörungen ist sehr gering. Unregelmäßigkeiten in der Funktion der Schilddrüse wurden dagegen häufiger bemerkt, aber ebenso oft im Sinne einer Hyperthyreose wie auch einer Unterfunktion dieses Organs; daraus lassen sich also weiter keine Folgerungen ziehen. Wir fanden ebenfalls keine besonderen Abweichungen des Grundumsatzes.

Nachdem es gelungen ist, adrenalinfreie Nebennierenrindenpräparate herzustellen, konnte in einer ganzen Reihe von Arbeiten

die besondere Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf den Muskelstoffwechsel im Tierversuch nachgewiesen werden. v. BEZNAK und PERJEZ berichten über den Zusammenhang der körperlichen Arbeit mit Nebennierenrindenhypertrophie. Aus den Untersuchungen von LANG, KUSCHINSKY und NACHMANSOHN geht ferner hervor, daß neben Adrenalin auch die Nebennierenrindensubstanz dazu erforderlich ist, die Muskelfunktion zu erhalten.

Bei einer solchen physiologischen Bedeutung wäre eine Wirkung von Nebennierenrindenpräparaten auf die Muskeldystrophie wohl denkbar, und daß Mangel an Nebennierenrinde mannigfache Störungen im Stoffwechsel hervorrufen kann, geht aus den umfassenden Tierversuchen THADDEAs hervor.

Bezüglich der Kreatinurie machte BUEHLER im Tierexperiment die Erfahrung, daß das Nebennierenrindenpräparat Cortin keinen Einfluß auf sie ausübte. Die Mitteilungen über Cortinbehandlung bei der D.m.p. sind bisher noch sehr wenig zahlreich. SCHITTENHELM und BUEHLER wiesen bereits auf die therapeutischen Erfolge mit Cortin hin. MENDELSON berichtete über einen Fall, bei dem eine weitgehende Besserung durch Cortin hervorgerufen werden konnte. Wir konnten in einem unserer Fälle eine erhebliche Besserung des klinischen Zustandes auf lange Zeit durch 2 mal 0,5 ccm Cortin täglich erzielen (1 ccm = 50 g Nebennierenrinde), wobei allerdings die Kreatinurie unbeeinflußt blieb. Die anhaltende hohe Kreatinausscheidung läßt sich aber auch durch die starken Störungen auf hormonalem Gebiet erklären. Daß bei dem alten Dystrophiker in dem anderen mit Cortin behandelten Fall kaum noch eine Besserung zu erwarten war, wurde schon gesagt; wir sahen keine Änderung seines Zustandes wie auch seiner Kreatinurie (s. Kurve s. 16). In dem einen Fall von Myasthenia gravis konnte demgegenüber ein überraschender Erfolg mit Pancortes und Cortin erzielt werden, wie aus dem Krankheitsbericht hervorgeht. ROCH, DEMOLE und DUCHOSAL beschrieben einen Fall von Myasthenie mit ausgesprochenem Dauererfolg mittels Nebennierenrindenextraktes. In einigen weiteren Fällen (ASTRUA-PROTTO, URECHIA und RETEZEANU) wurden ebenfalls recht gute Erfolge damit erzielt, in anderen jedoch keiner. Sicherlich lassen sich aber doch gewisse Fälle bei den Muskelkrankheiten unterscheiden, die in einer besonderen Beziehung zur Nebennierenrindenfunktion stehen oder jedenfalls mit deren Substanz erfolgreich behandelt werden können.

Ob man das dystrophische Krankheitsbild mit dem eigenartigen Fettschwund bei dem Patienten im Fall 7 als trophoneurotisch oder endokrin bedingt ansehen soll, läßt sich nicht näher festlegen.

Wenn nun in der letzten Zeit die Kenntnisse auf dem Gebiet der endokrinen und Stoffwechselfunktionen auch stetig gewachsen sind, so steht doch die Frage nach der Aetiologie der Dystrophia musculorum progressiva noch offen. Es ist dabei überhaupt die

Frage, ob diese Krankheit auf die einzige Ursache zurückgeführt werden kann, etwa eine Stoffwechselstörung oder Erkrankung des vegetativen Nervensystems, oder ob nicht verschiedene Dinge die Ursache des degenerativen Prozesses im Muskel abgeben. Die Störung im Stoffwechsel gehört jedenfalls stets zum Krankheitsbild, ob aber primär oder sekundär, ist noch nicht entschieden. Die Erblichkeit zeigt, daß ein endogener Faktor da sein muß; daß aber nicht auch eine exogene Komponente als auslösendes Moment mitbeteiltg sein kann, ist damit noch nicht ausgeschlossen.

Falls uns nun nicht eine empirische Therapie eher zu einem Erfolg führt, werden wir jedenfalls erst noch manche Kenntnisse von den physiologischen Vorgängen im menschlichen Körper gewinnen müssen, bevor das Krankheitsbild endgültig geklärt werden kann. Im allgemeinen bleibt wohl vorläufig die Therapie mit Glykokoll immer noch die beste, da durch sie immerhin in einem ziemlich großen Teil der Fälle ein gewisser Erfolg erzielt werden kann. Es dürfte sich aber auch lohnen, die Wirkung von Nebennierenrindenpräparaten in breiterem Maße zu beobachten.

Zum Schluß möchten wir noch darauf hinweisen, daß im Fall 1, bei dem ein Elektrokardiogramm gemacht wurde, eine Myocardschädigung bestand und auch bei dem Myastheniefall eine Verlängerung der Überleitungszeit auf 0,22 Sek. und Verdacht auf Myocardschädigung vorhanden waren. Das läßt vermuten, daß sich die Schädigung des Organismus hier auch auf die Herzmuskulatur erstreckt, wahrscheinlich im gleichen Sinne wie beim quergestreiften Muskel. v. MEYENBURG berichtete über histologische Befunde am Herzmuskel vom Kranken mit D.m.p., wo er ganz eigenartige degenerative Veränderungen feststellen konnte, dabei ein Nebeneinander von atrophischen und hypertrophischen Fasern. Eine Entscheidung darüber, ob dies als eine Folge der Schädigung der peripheren Zirkulation durch die dystrophischen Muskelgebiete anzusehen, oder ob die Muskelerkrankung selbst auf die Herzmuskulatur übergegangen sei, trifft er dabei nicht, hält aber auch das letzte für wahrscheinlicher. Im Fall 7 ergab sich demgegenüber ein normales EKG und ein normaler Befund bei der Herzfunktionsprüfung.

Außerdem fielen uns die Leucocytenzahlen auf, die bei allen unseren Fällen mit 4800/5500, 5100, 6150, 5100, 6700, 7850, 4350/6550 und 6000 nahe der unteren Grenze der Norm lagen.

ZUSAMMENFASSUNG:

1. Es werden sieben Fälle von Dystrophia musculorum progressiva und ein Fall von Myasthenia gravis mitgeteilt.

2. An Hand der Fälle wird ein Überblick über die bisherigen Kenntnisse und Theorien bei der Dystr. musc. progr. gegeben.

3. Dabei wird die Ansicht geäußert, daß die Kreatinurie bei der Dystr. musc. progr. nur als Symptom einer in ihrer Art nicht näher bekannten Stoffwechselstörung anzusehen sei.

4. Die Blutzuckerbelastungskurven zeigten bei 3 Fällen von Muskeldystrophie ein etwas verlangsamtes Absinken des Blutzuckerspiegels; desgl. bei einem Myastheniefall.

5. Ein Adrenalinversuch und eine Galaktoseprobe bei Muskeldystrophie verliefen normal; ebenso eine Galaktoseprobe bei Myasthenie.

6. Klinisch zeigten von 3 mit Glykokoll behandelten Fällen 2 dieselben Erfolge, wie sie seit THOMAS' Behandlungsvorschlag allgemein verzeichnet wurden; ein dritter zeigte keine Änderung.

7. Auf eine Behandlung mit Sexualhormonen bei einem Patienten ließ sich eine Änderung des Zustandes nicht feststellen.

8. Nach Verabreichung des Nebennierenrindenpräparates Cortin ergab sich in einem Fall von Dystr. musc. progr. eine wesentliche Besserung des klinischen Bildes ohne Sinken der Kreatinurie, in einem anderen, sehr alten Fall, wurde beides nicht beeinflußt.

9. In einem Fall von Myasthenia gravis wurde durch Cortin eine schlagartig wirkende, durchgreifende Besserung des Zustandes erzielt, die aber nur einige Stunden anhielt.

10. Es wird die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung der Muskelerkrankungen durch Nebennierenrindenhormon erörtert.

11. Bei je einem Fall von progressiver Muskeldystrophie und Myasthenia gravis bestanden Veränderungen im Elektrokardiogramm, die auf eine Schädigung des Herzmuskels schließen lassen; in einem weiteren Fall von D.m.p. ergab sich ein normales EKG.

12. Fast in sämtlichen Fällen lagen die Leucocytenwerte an der unteren Grenze der Norm.

Die vorliegende Arbeit wurde im Juni 1936 abgeschlossen.

LITERATUR.

ASTRUA-PROTTO, C.: Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica. Erb-Strümpell, behandelt mit Totalextrakt der Nebenniere. Kongreßzbl. inn. Med. 78, 557 (1935).

BEUMER, B.: Zeitschr. f. Kinderheilkunde 31, H. 3—4 (1921).
— u. ISEKE: Berl. klin. Wschr. 8, 178 (1920).

v. REZNAK, A. u. J. PERJES: Über den Zusammenhang der Nebennierenrindenhypertrophie mit der körperlichen Arbeit und dem Gehalt der Nahrung an Vitamin B.

BRAND, E. u. M. HARRIS: Die Herkunft des Kreatins. Ber. Physiol. 65, 401 (1933). Amer. J. Physiol. 90, 296 (1929); J. of biol. Chem. 87, 9 (1930); 92, 59 (1931).

BRENTANO, C.: Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen. Arch. f. exper. Path. 155, 21 (1930); 163, 156 (1931); Z. klin. Med. 120, 249 (1932).
— Zur Frage der nervösen Vermittlung der Adrenalinwirkung auf das Muskelglykogen. Arch. f. exper. Path. 165, 494 (1932).

BUADZE, S.: Ein Beitrag zum Problem der hormonalen Beeinflussung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels. Z. exper. Med. 90, 762 (1933).

BUEHLER, F.: Über den Einfluß der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. Z. exper. Med. 86, 638, 650 (1933).
— Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von verschiedenen Hormonen auf die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Urin. Z. exper. Med. 96, 821 (1935).

BUERGER, M.: Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Menschen und seine Störungen. Klin. Wschr. 1923 1, 33, 87.

COLLAZZO, J. A. u. A. FERNANDEZ CRUZ: Kreatinurie bei progressiver Muskeldystrophie. Kongreßzbl. inn. Med. 83, 31 (1936).

DUCHENNE, G. B. (de Boulogne): De l, électrisisation localisée. 2. Aufl. Paris 1861.

EGGLETON, P.: Neueste Fortschritte im Chemismus der Muskelkontraktion. Kongreßzbl. inn. Med. 71, 321 (1933).

ERB, W.: Über die juvenile Form der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sog. Pseudohypertrophie der Muskeln. D. Arch. f. klin. Med. 34, 467 (1884).
— Dystrophia musc. progr. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1, 13 (1891).

FASOLD, H.: Über den Kreatinstoffwechsel bei Pubertas praecox. Z. Kinderheilk. 51, 527 (1931).

FISKE, C.: and SUBBAROW: J. of biol. Chem. 81, 629 (1929).

HIRAOKA, J.: Der Einfluß des N. sympathicus auf den Gehalt des Muskels an Kreatin und den Phosphaten unter Berücksichtigung des Muskeltonus. Kongreßzbl. inn. Med. 80, 695 (1935).

JAHN, D.: Klinische Untersuchungen des Kohlehydratstoffwechsels unter Berücksichtigung seiner Beeinflussung durch Kreatin. Dtsch. Arch. klin. Med. 177, 121 (1935).
— Die Beziehungen des Kreatins zum Kohlehydratstoffwechsel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1934, 455.

KOSTAKOW, St.: Die progressive Muskeldystrophie, ihre Vererbung und Glykokollbehandlung. Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 467 (1934); Klin. Wschr. 1934 1, 219.
— u. A. SLAUCK: Die Glykokollbehandlung der progressiven Muskeldystrophie. Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 25, 302 (1933).
KURE, KEN: Die vierfache Muskelinnervation, einschließlich der Pathogenese und Therapie der progressiven Muskelatrophie. Berlin und Wien 1931.
— Über die Pathogenese der Dystrophia musc. Klin. Wschr. 1927 1, 691.
— und Mitarbeiter: Experimentelle und pathologische Studien über die progressive Muskelatrophie. Z. exper. Med. 47, 77, 89, 109 (1925); 48, 625 (1926); 54, 351, 366, 382 (1927); 55, 782, 789 (1927); 59, 501 (1928); 60, 233, 239, 250 (1928); 61, 211 (1928).
— u. Sh. OKINAKA: Behandlung der Dystrophia musc. progr. durch kombinierte Injektionen von Adrenalin und Pilocarpin. Klin. Wschr. 1930 11, 1169.
KUSCHINSKY, G. u. D. NACHMANSOHN: Über den Einfluß der Nebenniere auf die Funktion des Muskels, insbesondere auf seinen Stoffwechsel. Klin. Wschr. 1934, 1, 265.
— u. P. VIAUD: Über die Wirkung des Adrenalins auf die Funktion der Skelettmuskulatur am nebennierenlosen Tier. Arch. f. exper. Path. 170, 492 (1933).
LANG, K.: Nebennierenrinde und Muskelchemismus. Pflügers Arch. 229, 60 (1932).
LASCH, F.: Über den Einfluß der erloschenen Sexualdrüsenfunktion auf den Kreatinstoffwechsel. Z. exper. Path. 81, 314 (1931).
LEITER, A.: Die Adrenalinbehandlung bei progressiver Muskeldystrophie. Wschr. Psychiatr. 81, 289 (1932).
LIEBEN, F. u. D. LASZLO: Biochem. Z. 176, 403 (1926).
LINNEWEH, W.: Stoffwechselstudien bei progressiver Muskeldystrophie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 452 (1934).
— u. F. LINNEWEH: Zur Frage des Glykokollmangels und der Glykokolltherapie bei der progressiven Muskeldystrophie. Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 526 (1934).
LOHMANN, K.: Zerfällt Lactacidogen bei der Muskelkontraktion? Biochem. Z. 227, 39 (1930).
LUNDSGAARD, E.: Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. Biochem. Z. 217, 162 (1930); 227, 51 (1930).
— Über die Energetik der anaeroben Muskelkontraktion. Biochem. Z. 233, 322 (1931).
MADER, A., E. SELTER u. R. SCHELLENBERG: Zur Physiologie des Kreatin-Kreatininstoffwechsels. Z. exper. Med. 92, 151 (1934).
MENDELSON: J. of the Amer. Med. Association. 102, 604 (1934).
MEYENBURG, H. v.: Über die Bedeutung der Myocarderkrankung bei der progressiven Muskeldystrophie. Schweiz. med. Wschr. 1935, 1, 217.
MEYERHOF, O.: Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin, Julius Springer 1930.
—, E, LUNDSGAARD u. H. BLASCHKO: Über die Energetik der Muskelkontraktion bei aufgehobener Milchsäurebildung. Biochem. Z. 236, 326 (1931).
— u. W. SCHULZ: Über das Verhältnis von Milchsäurebildung und Kreatinphosphorsäurespaltung bei der anaeroben Tätigkeit des Muskels. Biochem. Z. 236, 54 (1931).
— u. D. NACHMANSOHN: Über die Synthese der Kreatinphosphorsäure im lebenden Muskel. Biochem. Z. 222, 1 (1930).
MOSBERG, G.: Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels der Dystr. musc. progr. Klin. Wschr. 1930 11, 2051.

MUNCH-PETERSEN, J.: Glykokollbehandlung bei progressiver Muskeldystrophie. Kongreßzbl. inn. Med. 80, 699 (1935).
NEVIN, S.: Untersuchungen über den Muskelchemismus bei der Myastenia gravis, Dystrophia musc. progr. und der Myotonie. Kongreßzbl. inn. Med. 80, 149 (1935).
OCHOA, S.: Über die Energetik der anaeroben Kontraktion von isolierten Muskeln nebennierenloser Frösche. Pflügers Arch. 231, 222 (1933).
— u. F. GRANDE: Der Phosphagengehalt im Meerschweinchenmuskel nach Entfernung der Nebennieren. Pflügers Arch. 231, 220 (1933).
QUEROL, F. u. A. REUTER: Über die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Milchsäureanstieg im Blut nach Adrenalin. Z. exper. Med. 92, 598 (1934).
REMEN, L.: Kreatinurie und Ovarialfunktion. Z. exper. Med. 81, 223 (1932).
— Über den Abbau parenteral zugeführten Kreatins bei Erwachsenen mit erloschener Geschlechtsfunktion. Z. exper. Med. 80, 238 (1932).
REUTER, A.: Zur Kenntnis der Myasthenie. Dtsch. Z. Nervenheilk. 120, 131 (1931).
— Über Myopathien. Zbl. Neur. 60, 220 (1931).
— Über Myasthenie. Münch. med. Wschr. 23 (1933).
— Über den Einfluß von Glykokoll auf den Blutzucker. Z. exper. Med. 95, 217 (1935).
— Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skeletmuskulatur. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 49.
— u. ZIMMERMANN: Stoffwechseluntersuchungen bei Myasthenie. Z. klin. Med. 124, 99 (1935).
RIESSER, O.: Problematik und Ergebnisse neuerer Muskelphysiologie. Med. Klin. 1931 1, 5.
— u. C. BRENTANO: Arch. f. exper. Path. 155, 1 (1930).
ROCH, M., DEMOLE u. DUCHOSAL: Ein Fall von progressiver Myasthenie, erfolgreich behandelt mit cortico-suprarenaler Opotherapie. Kongreßzbl. inn. Med. 76, 671 (1934).
ROTTMANN, A.: Zur Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie. Kongreßzbl. inn. Med. 83, 312 (1936).
SCHARGORODSKY, L.: Der Milchsäureumsatz bei Dystr. musc. progr. Arch. f. Psychiatr. 87, 266 (1929).
— u. Mitarbeiter: Insulinbehandlung der progressiven Muskeldystrophie. Zbl. Neur. 71, 727 (1934).
SCHEIMANN, M. S.: Der Kohlehydratumsatz bei der Dystr. musc. progr. Arch. f. Psychiatr. 87, 665 (1929).
SCHITTENHELM, A. u. F. BUEHLER: Die Beeinflußbarkeit der Spontankreatinurie innersekretorischer Störungen durch Sexualhormone usw. Z. exper. Med. 95, 197, 206 (1935).
— —: Die Spontankreatinurie bei innersekretorischer Störungen, ihr Vorkommen und ihr diagnostischer Wert. Z. exper. Med. 95, 181 (1935).
STRUBE, G.: Unsere Erfahrung mit Glykokollbehandlung bei der Muskeldystrophie. Med. Welt 1935, 192.
SWINGLE, W. W. u. J. J. PFIFFNER: Das Nebennierenrindenhormon. Medicine 11, 371 (1932).
THADDEA, S.: Nebennierenrinde und Kohlehydratstoffwechsel. Z. exper. Med. 95, 600 (1935).
THOMAS, K., MILHORAT u. TECHNER: Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. Hoppe Seylers Z. 205, 92 (1932).
URECHIA, C. u. A. RETEZEANU: Das Glykokoll in zwei Fällen von Myopathie und einem Fall von Myasthenie. Kongreßzbl. inn. Med. 80, 150 (1935).
WOHLFAHRT, S. u. G. WOHLFAHRT: Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskeldystrophieen unter besonderer Berücksichtigung auf Rückenmarks- und Muskelbefunde. Kongreßzbl. inn. Med. 83, 694 (1936).

LEBENSLAUF.

Am 11. September 1911 wurde ich, Klaus Kiessling, als Sohn des Arztes für innere Krankheiten Dr. Kiessling zu Bad Oeynhausen geboren. Ich besuchte die Volksschule und das Realprogymnasium in Bad Oeynhausen, danach 1924—31 das humanistische Friedrichsgymnasium zu Herford i. W. Zuerst studierte ich in Tübingen und Königsberg (Pr.) bis zur ärztlichen Vorprüfung im S. S. 1933, danach in München, Berlin, Königsberg (Pr.) und wieder München, wo ich Ende 1936 die ärztliche Staatsprüfung ablegte.

Für Überlassung des Themas und Anleitung bin ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. A. Reuter sehr zu Dank verbunden.